

WO0005204

Title:

**MONOCYCLIC beta -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS
CONTAINING THE SAME**

Abstract:

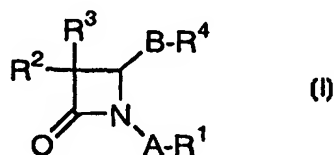
Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R<1> is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R<2> and R<3> are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R<4> is optionally substituted aryl or the like.



<p>(51) 国際特許分類 C07D 205/08, 401/12, 403/12, 405/06, 405/12, 405/14, A61K 31/395, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/505, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/05204</p> <p>(43) 国際公開日 2000年2月3日(03.02.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03864</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月16日(16.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/207540 1998年7月23日(23.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 上仲正朗(UENAKA, Masaaki)(JP/JP] 〒563-0131 大阪府豊能郡能勢町野間大原125 Osaka, (JP) 紀伊 誠(KII, Makoto)(JP/JP] 〒660-0881 兵庫県尼崎市昭和通2-8-12-108 Hyogo, (JP) 中嶋雅壽(NAKAJIMA, Masatoshi)(JP/JP] 〒521-1231 滋賀県神崎郡能登川町能登川34 Shiga, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: MONOCYCLIC β -LACTAM COMPOUNDS AND CHYMASE INHIBITORS CONTAINING THE SAME

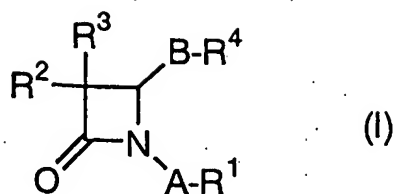
(54) 発明の名称 単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤



(57) Abstract

Chymase inhibitors and cytokine production inhibitors containing compounds represented by general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of them, wherein A is -CO-, -CONH- or the like; R¹ is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, optionally substituted lower alkyl or the like; B is -S-, -O- or the like; and R⁴ is optionally substituted aryl or the like.

式 (I) :



(式中、Aは-CO-または-CONH-等であり、R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアール等であり、R²およびR³は各々独立して水素、または置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、Bは-S-または-O-等であり、R⁴は置換基を有していてもよいアール等である)

で示される化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

単環性 β -ラクタム化合物及びそれを含有するキマーゼ阻害剤

5 技術分野

本発明はキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する化合物の用途、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物に関する。詳しくは、キマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する単環性 β -ラクタム化合物を含有するキマーゼ阻害剤、

10 新規単環性 β -ラクタム化合物に関する。

背景技術

ヒト型キマーゼは、分子量約3万の中性セリンプロテアーゼであり、主として肥満細胞で合成、貯蔵、分泌され、主として心臓、血管および皮膚等に存在することが判明している。

その主な作用として、アンジオテンシンIIの産生が挙げられる。従来、アンジオテンシンIIの産生にはアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略記する）が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓におけるアンジオテンシンIIの産生においてACEが作用しているのはわずか10～15%程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとなった（サーキュレーション・リサーチ（Circulation Research）第66巻，第883頁，1990年、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー（Journal of Biological Chemistry），第266巻，第17173頁，1991年）。

また、キマーゼは肥満細胞からのヒスタミン遊離促進にも関与しているとされており（ジャーナル・オブ・バイオケミストリー（Journal of Biochemistry）第103巻，第820～822頁，1988年）、その

阻害剤は新しいタイプの抗炎症剤、抗アレルギー剤になり得るとして有望視されている。

その他にも、ヒト型キマーゼは様々な活性を有しており、インビトロではマクロファージの泡沫細胞化促進、プロコラゲナーゼから活性型コラゲナーゼの産生、
5 コラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチン等の細胞外マトリックスの限定分解、ビッグエンドセリンからエンドセリンへの変換、トロンビンやIgGの限定分解等の作用を有することが既に明らかになっている。また、病態生理学的には、バルーン障害後の血管や心筋症の心臓においてキマーゼ活性が上昇していることも知られている。

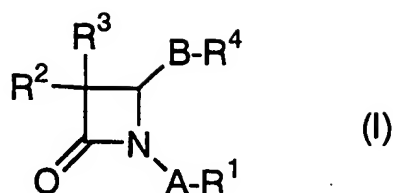
10 現在までに、WO 93/25574、WO 95/27053、WO 95/27055にペプチド性キマーゼ阻害剤が開示されている。また、非ペプチド性キマーゼ阻害剤としては、例えばWO 96/04248にイミダゾリジン誘導体が、WO 96/33974にピリジン誘導体およびピリミジン誘導体が、EP 713876Aにトリアジン誘導体が開示されているが、いずれも本発明に係る化合物
15 とは全く構造の異なるものである。

本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物が、例えばGB 2266527 A、日本特許2736113号、J. Med. Chem., 1995, 38, 2449-2462、USP 5747485等に記載されている。しかし、これら
20 はいずれもエステラーゼ阻害活性を有する化合物であり、本発明とは異なるものである。また、特開平9-263577には本発明に係る化合物と類似構造を有する化合物がエステラーゼ阻害活性およびサイトカイン産生抑制作用を有することが記載されている。

発明の開示

25 本発明の目的は優れた作用を有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤並びにキマーゼ阻害作用および／またはサイトカイン産生抑制作用を有する新規化合物を提供することにある。

本発明は、1) 式 (I) :

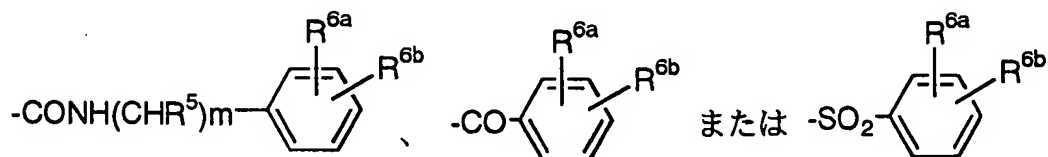


(式中、Aは単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、

- 5 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、
- 10 R^2 および R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、
- Bは単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、
- 15 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい)

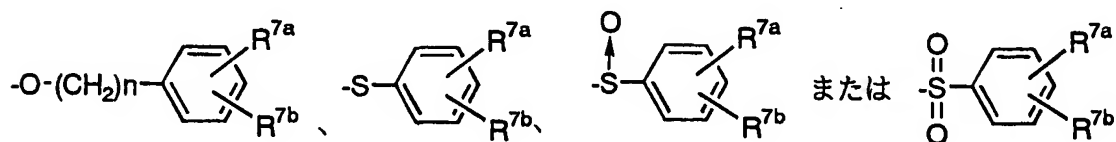
で示される化合物 (以下、化合物 (I) とする)、

- 20 2) $\text{A}-\text{R}^1$ が

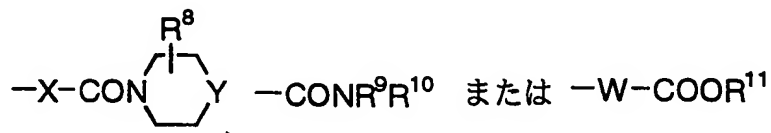


(式中、 R^5 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置

- 換基を有していてもよいアリールであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、アシル、置換基を有していてもよいアミノ、アリールオキシ、低級アルキルチオまたはヘテロ環であるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成してもよく、 m は0または1である)であり、
 R^2 および R^3 が各々独立して水素、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、
 $B-R^4$ が水素、置換基を有していてもよいアシルオキシ、

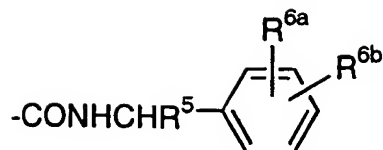


- 10 [式中、 R^{7a} および R^{7b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、アミノ、アシルアミノ、

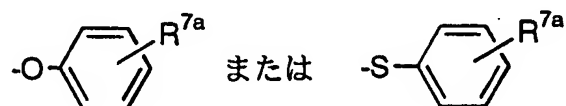


- (式中、 X および W は単結合、低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり、 Y は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-NR^{12}-$ (R^{12} は水素、メチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキルまたはヘテロ環) または $-O-$ であり、 R^8 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいカルバモイルであり、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々独立して水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルである)
 20 であり、 n は0～6の整数である]

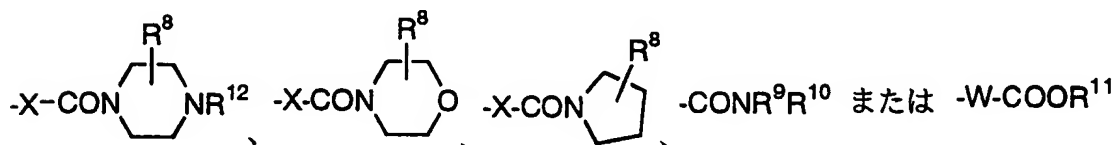
である1)記載の化合物、3) $A-R^1$ が



- (式中、 R^5 は炭素数 1 ～ 3 のアルキルまたは置換基 (ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ) を有していてもよいフェニルであり、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)
- 5 であり、 R^2 が低級アルコキシで置換されていてもよいベンジルであり、 R^3 が水素であり、 $\text{B}-\text{R}^4$ がアシルオキシ、

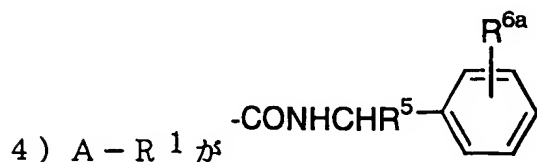


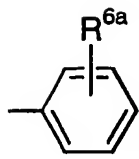
[式中、 R^{7a} が水素、

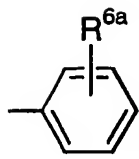


- 10 (式中、X および W は単結合、メチレンまたはビニレンであり、 R^8 は低級アルキルまたはカルバモイルであり、 R^9 は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^{10} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリアルアミノ、フェニルまたはアリアルスルホニルであり、 R^{11} は水素、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、 R^{12} はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- 15 である]

である 1) 記載の化合物、

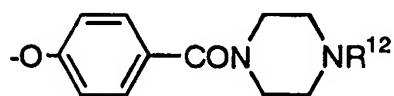




(式中、 R^5 は炭素数 1～3 のアルキルまたは  であり、 R^{6a} は同時に水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである)

である 1) 記載の化合物、

- 5) $A-R^1$ が $-CONHCHR^5Ph$ (Ph はフェニルを示す) であり、 R^2 がベンジルであり、 R^3 が炭素数 1～3 のアルキルであり、 $B-R^4$ が



であり、 R^5 および R^{12} は各々独立して炭素数 1～

3 のアルキルである 1) 記載の化合物、

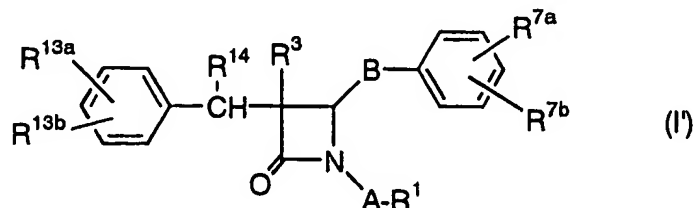
そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するキマーゼ阻害剤および／またはサイトカイン産生抑制剤、詳しくは抗炎症剤を提供する。

- 10 さらに、1) 記載の化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴とする、キマーゼに起因する疾患 (例えば循環器系疾患、炎症、アレルギー性疾患、リュウマチ、喘息またはアトピー) の予防および／または治療の方法を提供する。

さらに別の態様として、キマーゼに起因する疾患の予防および／または治療の

- 15 ための医薬を製造するための、化合物 (I)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物の使用を提供する。

さらに別の態様として、本発明は 6) 式 (I') :



(式中、A および

- 20 R^1 は 1) と同義であり、

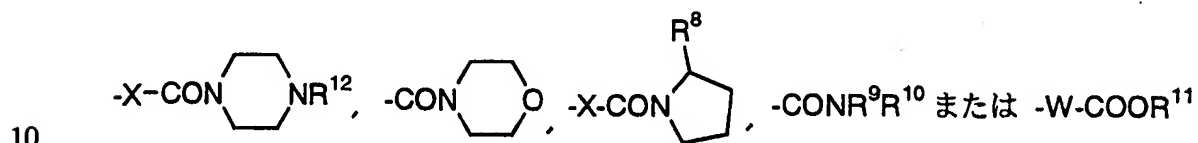
R^3 は水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、

置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、

R^{7a}は水素、



(式中、XおよびWは結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸はメチルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または低級アルキルであり、R¹⁰は置換基(低級アルキルアミノ;ハロゲンで置換されていてもよいフェニル;カルボキシ;

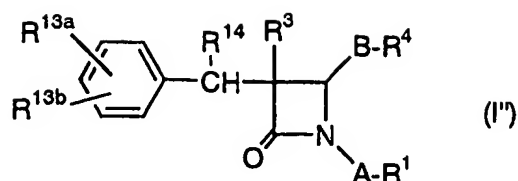
15 またはアリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル)を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、フェニルまたはベンゼンスルホニルであり、R¹¹は水素または置換基(低級アルキルアミノ;アシルオキシ;ハロゲンもしくはメチレンジオキシで置換されていてもよいフェニル;ヘテロ環)を有していてもよい低級アルキルであり、R¹²は炭素数1~3のアルキルまたはシクロヘキシルである)

20 であり、R^{7b}は水素であり、

BはOまたはSである)

で示される化合物(以下、化合物(I')とする)、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

また、本発明は7)式(I''):



(式中、BおよびR⁴は1)と同義であり、

Aが-CO-、-CONH-または-SO₂-であり、

R¹は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、

R³は水素、ハロゲン、低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいベンジルであり、

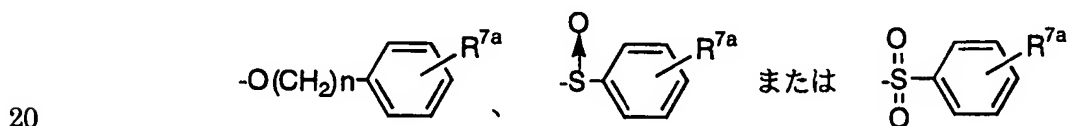
10 R^{13a}およびR^{13b}は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオであるか、一緒になって低級アルキレンジオキシを形成し、

15 R¹⁴は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシまたはアシルオキシである。

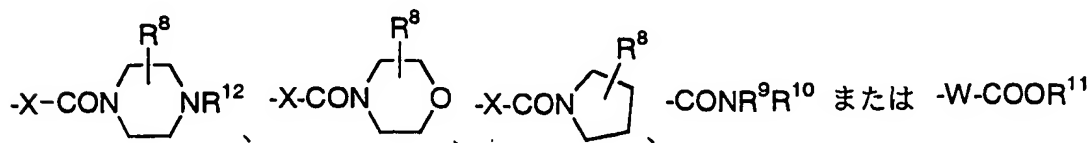
ただし、AがCONHであるとき、B-R⁴は置換基を有していてもよいアリールオキシでなく、かつ置換基を有していてもよいアシルチオでない。))

で示される化合物(以下、化合物(I''))とする)、

8) B-R⁴がアシルオキシ、



[式中、nは0または1であり、R^{7a}が水素、



- (式中、XおよびWは単結合、メチレンまたはビニレンであり、R⁸は低級アルキルまたはカルバモイルであり、R⁹は水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R¹⁰は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、フェニルまたはアリール
- 5 スルホニルであり、R¹¹は水素、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルであり、R¹²はメチレンジオキシフェニルで置換されていてもよい低級アルキルまたはシクロアルキルである)
- である]
- である7)記載の化合物、
- 10 9) R³が水素である、6)または7)の化合物、
- 10) R^{13a}が水素またはオルト位に置換した炭素数1~3の低級アルコキシであり、R^{13b}が水素である6)または7)の化合物、
- 11) (a) 4-[3-ベンジル-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、
- 15 (b) 3-ベンジル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (c) 3-ベンジル-2-[4-(2-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド
- 20 ド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (d) 3-ベンジル-2-[4-(2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル)-フェノキシ]-4-オキソ-アゼチジン-1-カルボキシリックアシッド (1-フェニル-エチル)-アミド、
- (e) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド
- 25 ド、
- (f) 4-[3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-1-(1-フェニル

－エチルカルバモイル)－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシッド
5 ピリジン－4－イルメチル エステル、

(g) 4－[3－(2－メトキシ－ベンジル)－4－オキソ－1－(1－フェニ
ル－エチルカルバモイル)－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシ

5 ッド ベンジル エステル、

(h) 3－(2－メトキシ－ベンジル)－2－オキソ－4－[4－(4－ピリミ
ジン－2－イル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェノキシ]－アゼチジン－
1－カルボキシリックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

(i) 2－[4－(4－シクロヘキシル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェ
10 ノキシ]－3－(2－メトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－1－カ
ルボキシリックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

(j) 3－(2－メトキシ－ベンジル)－2－[4－(4－メチル－ピペラジン
－1－カルボニル)－フェノキシ]－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシ
リックアシッド (1－フェニル－エチル)－アミド、

15 (k) 4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキシ－ベ
ンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－ベンゾイックアシッド、

(l) 2－[4－(4－シクロヘキシル－ピペラジン－1－カルボニル)－フェ
ノキシ]－3－(2－エトキシ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－1－カ
ルボキシリックアシッド ベンズヒドリル－アミド、

20 (m) 3－(2－エトキシ－ベンジル)－2－[4－(モルホリン－4－カルボ
ニル)－フェノキシ]－4－オキソ－アゼチジン－1－カルボキシリックアシ
ッド ベンズヒドリル－アミド、

(n) {4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキシ－
ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－フェニル}－アセチ
25 ックアシッド、

(o) 3－{4－[1－(ベンズヒドリル－カルバモイル)－3－(2－エトキ
シ－ベンジル)－4－オキソ－アゼチジン－2－イルオキシ]－フェニル}－ア

クリリックアシッド、

(p) 4-[1-(ジ-p-トリルメチル-カルバモイル)-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッド、

5 (q) 4-[1-{[ビス-(4-フルオロ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イルオキシ]-ベンゾイックアシッドおよび

(r) 4-[1-{[ビス-(4-メトキシ-フェニル)-メチル]-カルバモイル}-3-(2-エトキシ-ベンジル)-4-オキソ-アゼチジン-2-イル
10 オキシ]-ベンゾイックアシッドから選択されるいずれかの化合物、

そのプロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

さらに、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上
許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物、詳しくはキマーゼ阻
害剤および/またはサイトカイン産生抑制剤、さらに詳しくは抗炎症剤を提供す
15 る。

本発明は、別の態様として、6)~11)のいずれかに記載の化合物、そのブ
ロドラッグ、製薬上許容される塩またはそれらの水和物を投与することを特徴と
する、キマーゼに起因する疾患の予防および/または治療の方法、キマーゼに起
因する疾患の予防および/または治療のための医薬を製造するための、6)~1
20 1)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、製薬上許容される塩または
それらの水和物の使用を提供する。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を
包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

25 「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好
ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、
エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチ

ル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

- 「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上
- 5 の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基
- 10 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい
- 15 低級アルキル、置換基 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等} を有していてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基
- 20 （低級アルキル等）を有していてもよいアミノ、置換基 {置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール等} を有していてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等]
- 25 を有していてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有していてもよいアリール